

Title	Human C-Reactive Protein Enhances Vulnerability of Immature Rats to Hypoxic-Ischemic Brain Damage : A Preliminary Study
Author(s)	谷口, 友基子
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59063
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/resource/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	谷口 (衣笠) 友 基 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 4 9 9 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 1 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Human C-Reactive Protein Enhances Vulnerability of Immature Rats to Hypoxic-Ischemic Brain Damage: A Preliminary Study (ヒト C-reactive proteinは未熟ラットの低酸素性虚血性脳障害に対する脆弱性を増悪させる：予備実験)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木村 正 (副査) 教 授 大藁 恵一 教 授 岡村 康司

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

周産期医療の進歩によって低出生体重児や早産児の救命率や予後は飛躍的に改善されているが、その一方で脳性麻痺に代表される胎児・新生児脳障害の頻度はこの数十年減少していない。分娩時の低酸素が原因であると言われてきたがそれば一部でしかなく、炎症や子宮内の感染が重要な予後因子であることが分かってきており、特に胎児の高サイトカイン血症や臍帯炎などに代表されるFIRS (fetal inflammation response syndrome) が重要であることが分かってきた。

CRPは現在臨床では炎症マーカーとして使用されているが、最近心筋梗塞や脳梗塞などでCRPによって予後因子として注目され、さらに心筋梗塞においてはCRP自体がその進行に役割を担っていることが示された。いままで、CRPが胎児・新生児の低酸素性虚血性脳障害に関連するという報告はでていない。本実験では胎児・新生児の脳障害とCRPの関連を検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

既存の新生仔の低酸素性虚血性脳障害ラットモデルを用いて実験を行った。生後7日目の新生仔ラットに対し麻酔下に片側の頸動脈を永久結紮し、37度恒温槽で20分間保った後、8%の酸素下に40分間暴露した。その後CRP投与群にはヒトCRPを5mg/kg、コントロール群には生理食塩水を腹腔内投与し、6時間は37度恒温槽にて回復を待った。その間に直腸温を測定。直腸温は2群とも有意差を認めなかった。4日後の処分までは生物学的母獣のもとで観察した。またCRP投与後の血中濃度を測定するためにCRP投与群、コントロール群ともに溶液投与後の30-60分間で心臓より採血を行い、ELISAにてヒトCRPおよびIL-6の血中濃度を測定した。ヒトCRP濃度はCRP投与群で 1823 ± 520 ng/mlで臨床的にFIRSを起こしたときに起こり得る濃度となった。コントロール群ではヒトCRPは認められなかった。また、IL-6の濃度は両群とも同程度であった。4日後の処分では脳組織をバラホルムアルデヒドにて灌流固定後摘出し、パラフィン包埋を行った。hippocampusの部位にて切片を作成しMAP-2にて免疫染色を行い、脳半球の左右比を面積にて計算し、CRP投与群とコントロール群の比較検討を行った。コントロール群ではhippocampus部では 0.87 ± 0.04 、cortex部では 0.86 ± 0.06 であったのに対しCRP投与群ではそれぞれ 0.43 ± 0.06 、 0.49 ± 0.07 であり、有意にCRP投与群のほうが脳障害の程度が大きいことが示された。

〔 総 括 〕

CRPはマーカーとして臨床的に使用されているが、今までの報告では心筋梗塞や脳卒中での予後に関係していることが分かってきており、また心筋梗塞ではCRPおよび活性化された補体が梗塞部位に沈着していることが判明し

ている。そのメカニズムとしてはCRPが補体の活性化を起こすことや、CRPが血管内皮を障害すること、NOを阻害することによって血管拡張を阻害していることなどが報告されている。今回は胎児・新生児の脳障害においてもCRPが直接脳障害の増悪を担っていることが判明した。今後CRPを阻害することによって胎児・新生児の低酸素性虚血性脳障害を軽減することの可能性を秘めていると思われる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脳性麻痺は炎症や子宮内の感染、特にFIRS (fetal inflammation response syndrome) に重要な関連があることが報告されている。CRPは現在臨床では炎症マーカーとして使用されているが、予後予測にも有用とされ増悪因子である報告もあり、本実験では胎児・新生児の脳障害とCRPの関連を検討した。

生後7日目のラットに対しヒトCRP、ヒトアルブミン、溶液を腹腔内投与し、片側頸動脈を結紮、低酸素に暴露した。直腸温は3群とも有意差を認めなかった。溶液投与後の30-60分間でのELISAにてヒトCRPおよびrat CRP、IL-6の血中濃度を測定した。ヒトCRP濃度はCRP投与群で 1823 ± 520 ng/mlで臨床的にFIRSを起こしたときに起こり得る濃度となった。rat CRP、IL-6の濃度は両群とも同程度であった。4日後、脳組織をバラホルムアルデヒドにて灌流固定後摘出しMAP-2にて免疫染色を行い、左右比についてCRP投与群とコントロール群の比較検討を行った。コントロール群ではMAP-2染色陽性の脳半球面積比は 0.83 ± 0.13 、海馬部では 0.87 ± 0.04 、皮質部では 0.86 ± 0.06 であったのに対しCRP投与群ではそれぞれ 0.65 ± 0.16 、 0.43 ± 0.06 、 0.49 ± 0.07 であり、有意にCRP投与群のほうが脳障害の程度が大きいことが示された。

以上の論文は学位に値するものと認める。